



XXI.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen Universität in Prag. II. Reihe.

Über eine Alkylsynthese nach Thioharnstoffaufnahme.

Von

Julius Pohl.

Die Zahl der bisher bekannt gewordenen Alkylsynthesen, die in tierischen Organismen ablaufen, ist gering. Genauer verfolgt ist die Bildung von Pyridylammoniumhydroxyd $C_5H_5N . CH_3OH$ nach Pyridindarreichung (His[1]), die Tellurmethylbildung (Hofmeister[2]), und die Alkylierung des Thymotin-Piperidids (Hildebrandt[3]).

Im Nachfolgenden seien einige Versuche über eine weitere Alkylsynthese, die nach Aufnahme von Thioharnstoff $\left[CS(NH_2)_2 \text{ oder } NH . C . <^{NH_2}_{SH.}\right]$ eintritt, mitgeteilt.

Angeregt durch die Analogien, die in den chemischen Eigenschaften zwischen Selen und Tellur einerseits, dem Schwefel andererseits bestehen, sowie in Erinnerung der von Nencki[4]) nachgewiesenen Methylmercaptanausscheidung nach Spargelgenuß, war Hofmeister[5]) bemüht, Schwefel und Schwefelverbindungen auf eine Alkylsynthese zu prüfen. Allein „weder nach Fütterung von feinverteiltem Schwefel, noch nach subkutaner oder intravenöser Beibringung desselben oder Natriumthiosulfats oder sehr verdünnten Schwefelnatriums war bei Hunden oder Kaninchen an der Atemluft oder dem Harn Auftreten von Methylmercaptan oder Methylsulfid nachweisbar." Seither hat A. Heffter[6]) allerdings nachgewiesen, daß fein verteilter Schwefel, intravenös injiziert, zur Schwefelwasserstoffexhalation führt.

---

1) Dieses Archiv. Bd XXII (1887).
2) Ebenda. Bd. XXXIII (1894).
3) Ebenda. Bd. XLIV (1900).
4) Ebenda. Bd. XXVIII (S. 206). 1891.
5) l. c. p. 205.
6) Ebenda Bd. LI. S. (175) 1904.

Bei Gelegenheit von Versuchen, die Herr Prof. Kapp[1]) über Ausscheidung von im Blut zirkulierenden Stoffen in den Darm uraemischer Tiere in meinem Laboratorium anstellte, fand sich überraschenderweise im Thioharnstoff ein schwefelhaltiger Körper, der die gesuchte Synthese einging.

I.

Reicht man unseren gewöhnlichen Versuchstieren (Hunden, Katzen, Kaninchen) per os, subkutan oder intravenös eine genügende Menge von Thioharnstoff (z. B. 1—2 g), so nimmt das Exhalat allmählich einen eigentümlich rettig- oder lauchartigen Geruch an, der stunden-, ja tagelang andauert.

Thioharnstoff ist schon vielfach auf sein physiologisch chemisches Verhalten hin untersucht worden, z. B. von Lange[2]) unter O. Nasse's Leitung, aber niemals ist unser Symptom beobachtet worden. Gerade dieser Umstand bewog mich, auf die analytische Reinheit des bekanntlich durch Erhitzen von Rhodanammonium gewonnenen Präparats besonderes Gewicht zu legen. Ich habe nun mit käuflichem Thioharnstoff direkt, wie mit mehrmals umkristallisiertem, analytisch tadellosem, aus den verschiedensten Quellen bezogenem Thioharnstoff ohne Ausnahme stets dieselbe Wirkung beobachtet.

Rhodanammonium selbst ist ganz wirkungslos, nicht minder schwefligsaures Natron.

Der größte Teil des gegebenen Thioharnstoffs geht unverändert in den Harn über, der kleinste geht die Synthese ein.

Bei derartig rettigähnlichen riechenden Körpern denkt man wohl zuerst an Mercaptane, Alkylsulfide, weniger an Senföle, die einen mehr stechenden, zu Tränen reizenden Geruch besitzen.

Ich ließ die Exspirationsluft tracheotomierter, durch Ventile atmender Tiere durch verschiedene Vorlagen streichen und konnte auf diese Weise folgendes feststellen:

1. 40 Proz. Natriumhydroxyd, verdünnte Säuren, verdünnte Schwermetalllösungen, unter anderen Quecksilbercyanid, binden den Geruchskörper nicht.

2. konzentrierte Schwefelsäure, gesättigte Sublimatlösung binden den Körper vollständig, um ihn nach Verdünnen frei werden zu lassen.

---

1) Veröffentlicht in den Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Gynäkologie 1901.

2) K. Lange, „Über das Verhalten der Schwefelharnstoffe im tierischen Körper". Dissert. Rostock 1892.

3. Die Lösung des Geruchskörpers in konzentrierter Schwefelsäure gibt mit Jodjodkalium einen intensiv braun-gelben, amorphen Niederschlag.

Die angeführten Reaktionen, die auch J. Abel[1]) bei Untersuchung des im Hundeharn nach Erwärmen mit Kalkmilch entstehenden Körpers, sowie Bauer[2]) bei Beurteilung der Produkte der Keratinspaltung im geschlossenen Rohr verwendet haben, sprechen eindeutig für die Gegenwart eines Alkylsulfids im Exhalat.

Daß Mercaptan auszuschließen ist, wie schon aus dem Nichteintritt der Reaktionen sub 1 folgt, findet noch darin seine Stütze, daß intermediär gebildetes Mercaptan durch den Harn ausgeschieden wird, während der Harn aller meiner Versuchstiere jeglichen abnormen Geruchskörper vermissen ließ. Die Gegenwart von organisch gebundenem Schwefel im Exhalat wurde dadurch nachgewiesen, daß das in einem großen Gasometer aufgefangene Exhalat in langsamem Strom durch ein glühendes Rohr geleitet wurde, worauf in vorgelegter reiner Natronlauge Sulfat nachweisbar war. Bindet man den Geruchskörper an konzentrierter Schwefelsäure, verdünnt dann mit verdünnter Schwefelsäure, destilliert, läßt das Destillat durch Natriumcarbonat streichen und fängt es in einer leicht erwärmten Permanganatlösung auf, so ist ebenfalls Sulfat erweisbar; desgleichen wenn das Destillat (nach Waschen mit Carbonat) in konzentriertem Sublimat aufgefangen und oxydiert wird.

Welches Sulfid vorliegt, ist bei den geringen Mengen desselben nicht mit Sicherheit anzugeben, doch scheint mir nach einem Vergleich des Geruchs von käuflichem Methyl- und Äthylsulfid mit unserem Körper das letztere am wahrscheinlichsten.

II.

Im Gegensatz zu allen bisher als alkylbindend erkannten Körpern ist Thioharnstoff völlig ungiftig; ich hoffte daher bei Verwendung desselben Näheres über Umfang und Lokalisation der Alkylsynthese zu erfahren.

Die Sulfidexhalation dauert je nach der Menge des dargereichten Thioharnstoffs stunden- bis tagelang an. Nach Absinken tritt sie auf weitere Injektion von Neuem auf. Gar oft habe ich mit wenigen Grammen Thioharnstoff durch subkutane Injektion des ausgeschiedenen Harns die abgeklungene Exhalation wieder in Gang

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 20. S. 253. 1895.
2) Ebenda. 35. S. 344. 1902.

gebracht. Von einer leichten Erschöpfbarkeit des Alkylbestandes resp. der intermediär erfolgenden Alkylabspaltung kann nicht die Rede sein.

Eine quantitative Vorstellung über die gebildete Sulfidmenge ermöglicht folgendes Verfahren:

Die Exspirationsluft des tracheotomierten Tieres tritt nach Passieren einer Chlorcalciumvorlage in konzentrierte Schwefelsäure (15—20 ccm); die letztere wird nach einigen Stunden immer wieder durch ein frisches Quantum ersetzt. Die gesamten Schwefelsäurevolumina werden dann in einen $^1/_4$ Liter fassenden Kolben gebracht, der durch einen mit drei Bohrungen versehenen Stöpsel dicht geschlossen ist. Die eine Bohrung trägt ein in die Säure tauchendes längeres Rohr, das im Winkel mit einem luftgefüllten Gasometer verbunden ist, die zweite Bohrung ein Rohr zur Verbindung mit dem Destillationsapparat, die dritte einen kleinen Scheidetrichter. Derselbe wird mit verdünnter Schwefelsäure gefüllt. Das Destillationsrohr ist durch Vorstoß mit einer carbonathaltigen Vorlage, die wieder mit einer wenige Chlorcalciumstücke enthaltenden Flasche verbunden ist. Den Beschluß macht eine schmale, aber lange (15—20 cm) Eprouvette, die die konzentrierte Sublimatlösung (3—5 ccm) enthält. Man läßt nun ganz allmählich, Tropfen für Tropfen, die verdünnte Schwefelsäure in die konzentrierte fließen, reguliert vom Gasometer aus die durch das ganze System gehende Luftmenge, hält ferner später durch eine kleine Flamme die konzentrierte Schwefelsäure warm und kann auf diese Weise durch stundenlanges vorsichtiges Durchleiten das sulfatfreie trockene Sulfid an Sublimat binden. In der Sublimatlösung wurde dann unter Benützung von etwas Ferrum reductum als Katalysator nach Zusatz des fünffachen Volumens reinsten Wasserstoffsuperoxyds nach 24 stündigem Stehenlassen in einem 30—40° temperierten Raum das Sulfid oxydiert und das entstandene Sulfat durch Wägung bestimmt. Später titrierte ich die das Sulfid enthaltende Sublimatlösung in der Wärme mit $^1/_{100}$ N. Kaliumpermanganatlösung unter der Annahme, daß in saurer Lösung das Sulfid hierbei in Sulfon übergeht $[(C_2H_5)_2S + O_2 = (C_2H_5)_2SO_2]$. Es bedeutet der Verbrauch eines Kubikzentimeters einer solchen Lösung die Gegenwart von 0,00022 g Sulfid. Nach beiden Verfahren, die ja gewiß mit Verlusten verbunden sind, findet man in der 24 stündigen Ausatmungsluft nun nicht mehr als höchstens 3—4 Milligramm Sulfid.

Bedenkt man, daß unser Empfindungsvermögen für riechende Substanzen ein außerordentlich scharfes ist[1]), so ist die Klein-

---

1) Jodoform wird nach Berthelot (Jahresbericht für Physiologie 1901. S. 124) noch in einer Verdünnung 10^{-11} wahrgenommen.

heit der beobachteten Werte verständlich. Auch Henze[1]) dessen Angaben über einen Geruchskörper der Spongie Suberites domuncola für Bildung von Äthylsulfid aus einer noch unbekannten Vorstufe sprechen, macht auf den Gegensatz von Intensität des Geruchs zur Quantität des vorhandenen Stoffes aufmerksam.[2])

Gleichzeitige Darreichung von Aceton oder Methylalkohol neben Thioharnstoff nimmt auf die Menge des ausgeatmeten Sulfids keinen Einfluß.

Käuflicher Dimethylthioharnstoff, sowie Thiosinamin, subkutan gegeben, lassen mächtig Sulfid entstehen, hingegen vermißte ich dasselbe nach Darreichung von 1 g Sulfocarbanilid $CS<\begin{matrix}NH.C_6H_5.\\NH.C_6H_5.\end{matrix}$ per os in Form einer Suspension; (die starke Schwefelbleireaktion des Harns belehrt, daß das in Wasser unlösliche Präparat trotzdem vom Magen-Darm aus in größtem Umfang resorbiert worden ist.)

Über die Lokalisation der alkylabspaltenden Gruppen ließ sich folgendes feststellen.

Zusatz von Thioharnstoff zu frischem defibrinierten Blut oder irgend einem zerkleinerten, überlebenden Organ führt niemals zur Sulfidbildung. Injiziert man hingegen Thioharnstoff intravenös, verblutet das Tier im Moment deutlich wahrnehmbarer oder kräftig im Gang befindlicher Sulfidausscheidung, zerkleinert schnell die Organe, so bemerkt man vorerst an keinem derselben den spezifischen Geruch (das Blut natürlich ausgenommen); bringt man sodann die einzelnen Organbreie in kleinen Glasbüchsen nach Zusatz von wenig 2prozentiger Fluornatriumlösung in einen auf 30—40° temperierten Luftraum, so wird allmählich und konstant nur im Muskelgewebe der Sulfidgeruch wahrnehmbar. Welche chemische Gruppe des Muskelgewebes alkylliefernd wirkt, wäre noch aufzuklären.

Zum Schlusse sei noch erwähnt, daß die Exstirpation beider Nieren die Alkylsynthese nicht hemmt.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. 41 (1904). S. 122.

2) Herr Doc. Dr. Straub sprach sich bei Gelegenheit einer Demonstration in Leipzig für die Identität des von mir und Henze beobachteten Körpers aus.





